

---

## 基礎系教育講演

---

### 副甲状腺機能亢進症－顎腫瘍症候群

吉本 勝彦, 水澤 典子, 岩田 武男, 小野 信二

キーワード: HPT-JT, 原発性副甲状腺機能亢進症, 骨形成性線維腫, CDC73,  
パラフィブロミン

### Hyperparathyroidism –Jaw Tumor Syndrome

Katsuhiko YOSHIMOTO, Noriko MIZUSAWA, Takeo IWATA, Shinji ONO

**Abstract :** The hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by the occurrence of parathyroid tumors in association with ossifying fibromas of the maxilla and/or mandible. HPT-JT-associated primary hyperparathyroidism is usually caused by a single parathyroid adenoma. Ossifying fibroma occurs in about 30% of individuals with HPT-JT syndrome. Many patients with HPT-JT syndrome present with a single benign parathyroid tumor; however, the optimal surgical approach to primary hyperparathyroidism has not yet been established. The gene responsible for HPT-JT syndrome on 1q31.2, known as *CDC73* (formerly known as *HRPT2*), was identified and encodes a 531-amino acid protein known as parafibromin. Germline *CDC73* mutations are detected in patients with HPT-JT syndrome, and majority (>75%) of mutations predict premature truncation of the parafibromin, and the demonstration of loss of heterozygosity at the *CDC73* locus in tumors is consistent with a tumor suppressor role. Approximately 20% of patients with apparently sporadic parathyroid cancer are found to have germline *CDC73* mutations, suggesting that such cases may, in fact, represent undiagnosed HPT-JT syndrome. Parafibromin is known to act as a tumor suppressor that inhibits expression of *cyclin D1* and *c-myc* by recruiting histone methyltransferase. On the other hand, parafibromin can act in the opposing direction by binding  $\beta$ -catenin, thereby activating oncogenic Wnt signaling. Furthermore, parafibromin acts as a positive regulator of cell growth similar to an oncoprotein in the presence of SV40 large T antigen. These results suggest the context-dependent oncogenic or tumor-suppressor functions of parafibromin.

#### はじめに

多くの副甲状腺機能亢進症は散発性に生じるが、遺伝性疾患として家族性副甲状腺機能亢進症、多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)、多発性内分泌腫瘍症2A型 (MEN2A)、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症－顎腫瘍症候群 (HPT-JT) がある。

本稿では、このうち顎の病変を伴う HPT-JT の臨床的特徴および HPT-JT 原因遺伝子産物であるパラフィプロ

ミンの機能に関する知見を解説する。

#### 1. 国内外における HPT-JT 症例報告の歴史

Jackson による報告が最初である<sup>1)</sup>。2世代にわたり6名に副甲状腺機能亢進症が認められ、うち4名が顎腫瘍を伴っていた。顎病変は副甲状腺機能亢進症に伴う褐色腫 (出血性の骨融解性変化を伴う非腫瘍性病変) とは異なる腫瘍性病変であった。また1987年 Mellette らは

4名が嚢胞性の副甲状腺腺腫を伴う家系を報告した<sup>2)</sup>。このうち3名は顎腫瘍を伴っていた。

その後、我が国でも同じ症候を示す家系が報告された。1994年に、3名の副甲状腺機能亢進症の姉妹例のうち、1名が副甲状腺癌で肺転移を伴い38歳で死亡、他の1名は副甲状腺腺腫(60歳時)と顎腫瘍、さらに他の1名は副甲状腺腺腫(60歳時)、ウィルムス腫瘍(53歳時、肺転移あり)および子宮筋腫(25歳時に子宮摘出)を伴っている家系が報告された<sup>3)</sup>。Inoueらは、53歳女性に副甲状腺過形成と顎腫瘍を、19歳の甥に副甲状腺腺腫を有する家系を報告した<sup>4)</sup>。Fujikawaらは、2名の姉妹とその弟からなる家系を報告した<sup>5)</sup>。長姉は左上顎洞を充満した腫瘍(骨形成性線維腫)の摘出、副甲状腺腺腫(右上・右下の2腺)の摘出、24歳時に両側の下顎腫瘍(骨形成性線維腫)の摘出、30歳時に腺筋腫様ポリープにて子宮摘出を受けた。次女は30歳時、副甲状腺腺腫(右上・右下の2腺)摘出を受け、子宮の腺筋腫様ポリープが認められている。弟は、17歳時に右下の副甲状腺腺腫摘出、20歳時に左下の副甲状腺腺腫摘出を受けている。長姉は22年を経て左下の副甲状腺腺腫が認められ摘出された。その際、原因遺伝子の変異が確認された(隈病院からの報告)。

## 2. HPT-JT の臨床的特徴

詳細はRichら<sup>6)</sup>およびNeweyら<sup>7)</sup>の総説を参照して頂きたい。

### 1) 副甲状腺病変

原発性副甲状腺機能亢進症における腫瘍の多くは良性であるのに対し、HPT-JTでは副甲状腺腫瘍のうち10%から15%に副甲状腺癌を合併する。また同じ遺伝性を示すMEN1で見られる4腺の過形成ではなく、1腺の腺腫が多い。腺腫において異型性や嚢胞性変化が高頻度にみられる。

最も若年での発症は7歳である。また、副甲状腺癌では20歳が、転移を伴う副甲状腺癌は26歳が最も早い発症である。また60歳代での発症例も認められている。

ほとんど1腺病変であることから病変の腺のみを摘出し、定期的に経過観察することが多い。副甲状腺癌が強く疑われる場合には、同側の甲状腺葉を含めて摘出する。

### 2) 骨形成性線維腫

30%の患者の上顎あるいは下顎に骨形成性線維腫を合併し、10歳代の発症が多い。骨形成性線維腫を有するHPT-JT症例の33%が複数の骨形成性線維腫を有する<sup>8)</sup>。

本病変は、骨やセメント質様硬組織の形成を伴う線維性結合組織の増生からなる良性腫瘍である。以前はセメント質形成線維腫(cementifying fibroma)またはセメント質骨形成線維腫(cemento-ossifying fibroma)と呼ばれていたが、最近では骨形成性線維腫(ossifying fibroma)の

名称が汎用される。

本腫瘍は組織発生的に、セメント芽細胞にも骨芽細胞にも分化しうる歯根膜の細胞から発生するため、歯のある部位にしか発症しないとされる。X線所見では腫瘍は境界明瞭な単房性骨透過像を呈し、その像内には硬組織形成量に応じて種々の量の不透過像が見られる。境界が明瞭であり、外科的治療が可能である。

### 3) 腎病変

約20%の症例で、腎病変が認められる。ほとんどは嚢胞であるが、過誤腫やウィルムス腫瘍の合併がある。ウィルムス腫瘍は、これまでに3例報告されている。

### 4) 子宮病変

子宮腺筋症、腺線維腫、子宮内膜増殖症、平滑筋腫、腺肉腫、腺筋腫様ポリープが報告されている。

## 3. HPT-JT の原因遺伝子

Jacksonは自分たちの報告家系とMalletteらの報告家系を用いて連鎖解析を行い、本疾患の原因遺伝子が、MEN1、MEN2A、MEN2Bの原因遺伝子とは異なることを示した<sup>9)</sup>。その後、Szaboら<sup>10)</sup>やTehら<sup>11)</sup>は原因遺伝子が1q21-q32に位置することを明らかにした。

2002年、Carptenらは、さらに範囲を12cM内に狭め、その領域の67種の遺伝子の塩基配列を決定した。そのうち1q31.2に位置するC1orf28遺伝子に疾患特異的な遺伝子変異があることを見いだした(遺伝子名はHRPT2、最近ではCDC73と呼ばれる)<sup>12)</sup>。

CDC73遺伝子は、17個のエクソンで構成され、531残基のアミノ酸からなる核蛋白質パラフィプロミン(parathyroidとfibromaより命名)をコードする。CDC73は、どの細胞にも遺伝子発現が認められる。パラフィプロミンは既知の蛋白と相同性が認められないが、C端の200アミノ酸は酵母のCdc73蛋白と27%の一致率を有する。このC端部分はRas様ドメインを有する。核移行シグナルが1カ所に、核小体移行シグナルと推定される塩基配列が3カ所に認められる。

HPT-JT家系では、CDC73の不活化変異(ほとんどがframe shift変異(約50%)やナンセンス変異(約25%)など短縮型パラフィプロミンを生じる変異)が約半数に認められる<sup>6,7)</sup>。変異はエクソン1, 2および7に頻度高く認められるが、各変異と表現型間に明らかな相関はない。HPT-JTの副甲状腺腫瘍でのCDC73領域のヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity, LOH)の頻度は、MEN1に伴う副甲状腺腫瘍におけるMEN1遺伝子のLOHに比べて低い。また、直接塩基配列決定法により変異が検出されなかった症例の7%に、1つのエクソン以上の大きなヘテロ欠失が報告されている。またプロモーター部分の変異やCpG部分における高メチル化は認められていない。

浸透率は80%–90%と推定されている。両親に胚細胞変異を認めず、発端者から胚細胞変異が認められる *de novo* 変異（精子あるいは卵子に変異が生じた結果起こる。親の年齢が高いほど、頻度が高くなる）は HPT-JT において3例報告されている。

#### 4. 散発性副甲状腺腫瘍および散発性顎腫瘍における *CDC73* 変異

散発性の副甲状腺腫瘍と診断されているものの約20%に、*CDC73* の胚細胞変異が認められる。これは浸透率が低いために家族性であることが見逃されていたものと考えられる。また、副甲状腺腫瘍では *CDC73* 体細胞変異が高頻度に認められ、2つのアレルがともに不活化されている例がある。しかし、散発性副甲状腺腫瘍では体細胞変異は認められない。骨形成性線維腫においては1例に体細胞変異が認められているのみである。

#### 5. 副甲状腺腫瘍におけるパラフィプロミン免疫組織化学

免疫組織化学を副甲状腺腫瘍の診断補助に用いる試みがなされている。核でのパラフィプロミンが陰性の場合に、副甲状腺腫瘍と診断できる感度は67%–96%、特異度82%–99%と、報告により差がある。このため副甲状腺腫瘍の診断補助において、*CDC73* 変異検出法が免疫組織化学法より優れている。

#### 6. HPT-JT の外科治療

MEN1の場合のような全副甲状腺摘出（一部分を移植）は勧められていない。これは1ないし2腺摘出後、長期にわたって再発を認めない例がある点を考慮している。しかし19歳時に1腺の腺腫を切除後、27年後にもう1腺の腺腫が認められた症例が報告されているので長期にわたる経過観察が必要である。骨形成性線維腫については可及的早急に摘出術を行う。

#### 7. HPT-JT の遺伝子診断

家族性が認められない原発性副甲状腺機能亢進症でも顎腫瘍、副甲状腺腫瘍を伴う場合や副甲状腺機能亢進症の家族歴があり腺腫の嚢腫性変化や異型腺腫を伴う場合には遺伝子診断を実施すべきである。

家系員に対する遺伝子検査については、最年少で認められた副甲状腺機能亢進症は7歳時であることから、5歳から10歳頃から開始すべきとする報告がある。

#### 8. 我が国における HPT-JT 症例

我々は、これまでに4家系において *CDC73* 変異を認めた。このうちの1家系（図1, 2）と *de novo* 変異を生じた症例を示す（図3 A）<sup>13)</sup>。

1) 家系1の家系図を図1に示す。発端者（II-1）：27歳時に多飲，多尿，頸部腫瘍で来院。高カルシウム血症

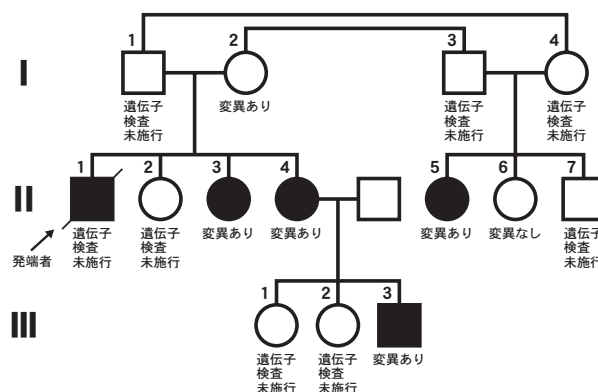


図1 家系1の家系図

黒塗り，患者；

白抜き，原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍を認めない

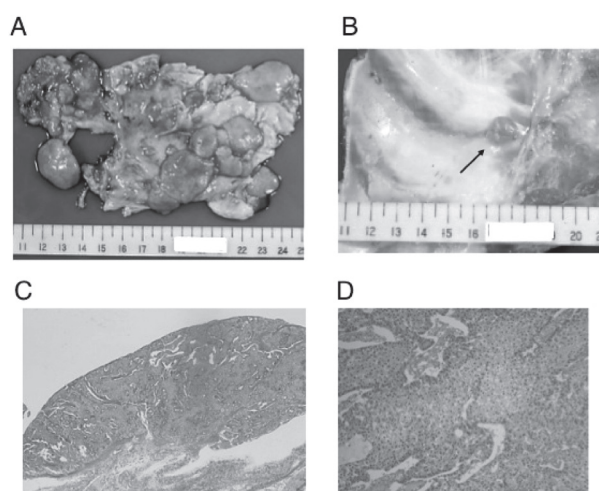


図2 家系1のII-1の副甲状腺腫瘍

A. 壁側胸膜への転移

B. 肋骨付着部位への転移（矢印部分）

C. 胸膜への転移（ルーベ像）

D. 肺への転移（HE像）

(15.2–17.1 mg/dl) および左側副甲状腺部分に腫瘍が認められた。左の副甲状腺腫瘍（9 g）を摘出したが、高カルシウム血症は改善しなかった。その後、2回の手術を経て初回手術から73日に呼吸不全のため死亡した。剖検にて肺，胸壁への副甲状腺腫瘍の転移が認められた（図2）。

II-4：発端者の死亡から16年後、34歳時に頸部腫瘍と高カルシウム血症（15.5–16.0 mg/dl）で来院。原発性副甲状腺機能亢進症と診断し、2腺の腫瘍を摘出した。摘出された右上（5 g）および左上（0.4 g）の腫瘍は、それぞれ異型腺腫，腺腫と診断された。そこで家系員の原発性副甲状腺機能亢進症の有無についてのスクリーニングを行った。



Ⅱ-3:スクリーニング時(36歳時)に, 原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明し, 左下の腺腫(8.5 g)が摘出された。

Ⅱ-5:スクリーニング時(29歳時)に, 原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明した。また, 肺類上皮血管内皮腫の合併が認められた。左下の嚢胞を伴う異型腺腫(1.1 g)を摘出した。

Ⅲ-3:Ⅱ-4(母親)の手術後10年を経過して, 尿路結石を主訴に来院(17歳時)。原発性副甲状腺機能亢進症と診断され, 右上の腺腫が摘出された。

本家系のどの症例も顎腫瘍は認められなかった。本家系において, frame shift により短縮型のパラフィブロミンが生じる *CDC73* の c.518\_521del (p.Ser174LysfsTer27) の胚細胞変異を認めた。Ⅰ-2は保因者であるが, 原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍の発症は認められていない。

## 2) 家族性発症が認められない HPT-JT 症例

発端者の右上顎腫瘍(図3 A)(骨形成性線維腫)の手術前検査で副甲状腺機能亢進症が発見され, *CDC73* に c.39delC (p.Ile13ArgfsTer7) の胚細胞変異を検出した。両親には変異は認めなかったが, *CDC73* 近傍のハプロタイプ解析により, 父親由来の *de novo* 変異であることを確認した<sup>13)</sup>。

## 9. パラフィブロミンおよび Paf1 複合体の機能

パラフィブロミンは C 末端に酵母 Cdc73 蛋白と相同性を有する。パラフィブロミンは Cdc73 のヒトホモログで, Paf1, Ctr9, Leo1 のヒトホモログとの複合体(Paf1 複合体)を形成する<sup>14)</sup>。ヒト Paf1 複合体は RNA ポリメラーゼ II の C 末端領域の 2 番目あるいは 5 番目の Ser がリン酸化された部位に結合し, 転写開始と転写伸長に関与する。また, Paf1 複合体はヒストン 2B-K120 のモノユビキチン化およびヒストン H3-K4 および K79 のメチル化により *HOX* 遺伝子などの発現を制御する。

## 10. 癌抑制蛋白としてのパラフィブロミン

パラフィブロミンはヒストン H3-K9 メチル基転移酵素である SUV39H1 をリクルートすることにより, *cyclin D1* や *c-myc* 遺伝子などの転写の不活化を行い, 細胞増殖抑制作用を示す。

## 11. 癌蛋白としてのパラフィブロミン

我々は SV40 large T 抗原(LT)存在下でパラフィブロミンを過剰発現させると細胞増殖が促進されることより, パラフィブロミンは LT 存在下では癌蛋白として作用することを示した<sup>15)</sup>。

また, パラフィブロミンは  $\beta$ -カテニンと相互作用し, Wnt シグナルを増強することが明らかにされた<sup>16)</sup>。さらにチロシン脱リン酸化酵素 SHP2 により脱リン酸化さ

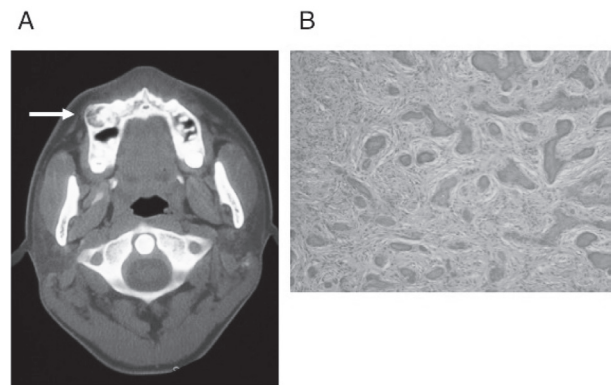


図3 顎腫瘍

A. CT 検査。矢印は右上顎の腫瘍(石灰化を伴う腫瘍, 骨形成性線維腫)の位置を示す(文献13の症例)

B. 骨形成性線維腫の HE 像(文献4の症例)

れたパラフィブロミンは  $\beta$ -カテニンと安定的に結合し, *cyclin D1* や *c-myc* などの Wnt の標的遺伝子発現を高めることが報告されている<sup>17)</sup>。

これらの報告はパラフィブロミンが癌蛋白としての性質を有する強力な証拠となりうるが, 癌蛋白・癌抑制蛋白としての機能がどのように使い分けされているのかは不明である。

## おわりに

HPT-JT は稀な遺伝性疾患で, 内分泌領域と歯科領域にまたがる疾患であることから, 的確な診断が行われていないことがある。このため家族性副甲状腺機能亢進症家系において, 副甲状腺癌を併発しやすい HPT-JT を遺伝子解析により鑑別することが望ましい。

## 文 献

- 1) Jackson CE: Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. *Ann Intern Med* 49, 829-836 (1958)
- 2) Mallette LE, Malini S, Rappaport MP and Kirkland JL: Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med* 107, 54-60 (1987)
- 3) Kakinuma A, Morimoto I, Nakano Y, Fujimoto R, Ishida O, Okada Y, Inokuchi N, Fujihira T and Eto S: Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms' tumor. *Intern Med* 33, 123-126 (1994)
- 4) Inoue H, Miki H, Oshimo K, Tanaka K, Monden Y, Yamamoto A, Kagawa S, Sano N, Hayashi E, Nagayama M and Hayashi Y: Familial hyperparathyroidism associated with jaw fibroma: case report and literature review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43, 225-229 (1995)
- 5) Fujikawa M, Okamura K, Sato K, Mizokami T, Tamaki

- K, Yanagida T and Fujishima M: Familial isolated hyperparathyroidism due to multiple adenomas associated with ossifying jaw fibroma and multiple uterine adenomyomatous polyps. *Eur J Endocrinol* 138, 557-561 (1998)
- 6) Rich TA, Hu MI, Martin JW, Perrier ND and Waguespack SG: CDC73-Related Disorders. *GeneReviews*<sup>TM</sup> [Internet]. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>)
  - 7) Newey PJ, Bowl MR, Cranston T and Thakker RV: Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat* 31, 295-307 (2010)
  - 8) Wang TT, Zhang R, Wang L, Chen Y, Dong Q and Li TJ: Two cases of multiple ossifying fibromas in the jaws. *Diagn Pathol* 9,75 (2014)
  - 9) Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Taggart RT and Mallette LE: Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery* 108, 1006-1013 (1990)
  - 10) Szabo J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo R J, Mallette L E, Chew S L, Besser GM, Thakker RV, Huff V, Leppert MF and Heath H III: Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet* 56, 944-950 (1995)
  - 11) Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelson R, Yap A, Epstein M, Heath H III, Cameron D and Larsson C: Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocr Metab* 81, 4204-4211 (1996)
  - 12) Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF, Gillanders EM, Kennedy AM, Chen JD, Agarwal SK, Sood R, Jones MP, Moses TY, Haven C, Petillo D, Leotlela PD, Harding B, Cameron D, Pannett AA, Höög A, Heath H III, James-Newton LA, Robinson B, Zarbo RJ, Cavaco BM, Wassif W, Perrier ND, Rosen IB, Kristoffersson U, Turnpenny PD, Farnebo LO, Besser GM, Jackson CE, Morreau H, Trent JM, Thakker RV, Marx SJ, Teh BT, Larsson C and Hobbs MR: HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 32, 676-680 (2002)
  - 13) Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, Yamashita Y, Sakurai A, Suzuki S, Beniko M, Tahara H, Fujisawa M, Kamata N, Fujisawa K, Yashiro T, Nagao D, Golam HM, Sano T, Noguchi S and Yoshimoto K: Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65, 9-16 (2006)
  - 14) Tomson BN and Arndt KM: The many roles of the conserved eukaryotic Paf1 complex in regulating transcription, histone modifications, and disease states. *Biochim Biophys Acta* 1829, 116-126 (2013)
  - 15) Iwata T, Mizusawa N, Taketani Y, Itakura M and Yoshimoto K: Parafibromin tumor suppressor enhances cell growth in the cells expressing SV40 large T antigen. *Oncogene* 26, 6176-6183 (2007)
  - 16) Mosimann C, Hausmann G and Basler K: Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armado. *Cell* 125, 327-341 (2006)
  - 17) Takahashi A, Tsutsumi R, Kikuchi I, Obuse C, Saito Y, Seidi A, Karisch R, Fernandez M, Cho T, Ohnishi N, Rozenblatt-Rosen O, Meyerson M, Neel BG and Hatakeyama M: SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. *Mol Cell* 43, 45-56 (2011)